



**Karolinska
Institutet**

Karolinska Institutet

<http://openarchive.ki.se>

This is a Peer Reviewed Accepted version of the following article, accepted for publication in *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

2017-04-28

Why oesophageal adenocarcinoma is occurring more frequently

Doorakkers, Eva; Brusselaers, Nele

Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8915.

<http://hdl.handle.net/10616/45910>

If not otherwise stated by the Publisher's Terms and conditions, the manuscript is deposited under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.



**Karolinska
Institutet**

This is an author produced version of a paper accepted by **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**. This paper has been peer-reviewed but does not include the final publisher proof-corrections or journal pagination.

Why oesophageal adenocarcinoma is occurring more frequently

Doorakkers, Eva; Brusselaers, Nele.

Access to the published version may require subscription.
Published with permission from: **the Dutch Journal of Medicine Society Association.**

Stand van zaken

AWaarom adenocarcinoom van de slokdarm vaker voorkomt

BEva Doorakkers en Nele Brusselaers

Karolinska Institutet, department of Molecular Medicine and Surgery, Upper Gastrointestinal Surgery, Stockholm, Zweden.

Drs. E. Doorakkers en **C**dr. N. Brusselaers, klinisch epidemiologen.

Contactpersoon: drs. E. Doorakkers (eva.doorakkers@ki.se).

Gastro-intestinale chirurgie; Huisartsgeneeskunde; Oncologie

A8915

Samenvatting

- De incidentie van het adenocarcinoom van de slokdarm is snel toegenomen in de westerse wereld in de laatste decennia.
- De prognose is slecht, met een gemiddelde 5-jaarsoverleving van 19% in Nederland.
- Belangrijke risicofactoren die verband kunnen houden met de stijgende incidentie zijn reflux, obesitas en de afwezigheid van *Helicobacter pylori*.
- Het adenocarcinoom van de slokdarm komt 9 keer zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen.
- Het is nog onduidelijk waarom het adenocarcinoom zo veel meer voorkomt bij mannen. Mogelijk spelen geslachtshormonen hierbij een rol.

Abstract

Why oesophageal adenocarcinoma is occurring more frequently

- The incidence of oesophageal adenocarcinoma has increased rapidly over the past decades in the Western world.
- The prognosis is poor with a mean 5-year survival rate of 19% in the Netherlands.
- Important risk factors that might account for this rising incidence are reflux, obesity and the absence of *Helicobacter pylori*.
- Oesophageal adenocarcinoma is 9 times more likely in men than in women.
- The reason for this much higher incidence of adenocarcinoma in men is still unclear, but sex hormones may play a role.

Conflict of interest: none declared. Financial support: none declared.

Het adenocarcinoom van de slokdarm komt steeds vaker voor in de westerse wereld, met een **D**sterke toename van de incidentie tijdens de laatste decennia, vooral bij blanke mannen.¹ De prognose is nog altijd somber, met een 5-jaarsoverleving van 19% in Nederland.² De stijging in de incidentie begon in de meeste landen vrij plotseling. In het Verenigd Koninkrijk en in de Verenigde Staten begon deze toename al in de jaren 70 en er is in de Verenigde Staten geen enkel type kanker dat even snel zijn opmars maakt bij blanke mannen.³

In West-Europa begon de toename van de incidentie van het adenocarcinoom ongeveer 15 jaar later,⁴ met tegenwoordig de hoogste incidenties in het **E**Verenigd Koninkrijk en Nederland.⁵ De laatste decennia is de incidentie in Nederland verdriedubbeld bij mannen: van 3,2 per 100.000 inwoners per jaar in 1989 tot 9,9 in 2008. Bij vrouwen is de toename minder uitgesproken: van 0,7 per 100.000 per jaar in 1989 tot 1,7 in 2008.⁶ Jaarlijks steeg de incidentie in deze periode daarmee bij mannen met zo'n 7,5%, voor vrouwen was dit ongeveer 5%.⁶ In absolute aantallen steeg het totale aantal patiënten van 819 in 1990 naar ongeveer 1800 in 2014 **F**(figuur).²

[A8915_F1]

De incidentie van het plaveiselcelcarcinoom, het andere histologische type van slokdarmkanker dat sterk gerelateerd is aan roken en alcoholgebruik, is nauwelijks veranderd in Nederland.⁶ Tijdens de laatste 5 jaar had slechts 25% van alle patiënten met slokdarmkanker in Nederland een plaveiselcelcarcinoom (zie de figuur). **G**Een adenocarcinoom ter hoogte van de cardia, het deel van de maag direct na de gastro-oesofageale overgang, is vanuit zowel anatomisch als pathologisch oogpunt moeilijk te onderscheiden van een adenocarcinoom van de slokdarm. Daarom worden deze tumoren vaak onder één noemer geschaard. In Nederland zijn er wel aparte cijfers beschikbaar, waaruit blijkt dat de incidentie van het cardiacarcinoom **H**in de periode 1989-2007 voor mannen licht afnam en voor vrouwen stabiel bleef.⁶ **I**Deze verschillende incidentiepatronen suggereren dat slokdarm- en cardiacarcinoom andere risicofactoren hebben,⁷ hoewel de meningen daarover nog verschillen.⁸ Wat betreft geslacht, leeftijd en comorbiditeit lijken de patiënten met een cardiacarcinoom en die met een adenocarcinoom van de slokdarm echter wel op elkaar.⁹

JDe incidentie van het non-cardiacarcinoom van de maag is de afgelopen 40 jaar in Nederland afgenomen, maar de laatste jaren lijkt deze zich bij mannen weer te stabiliseren. Non-cardiacarcinoom van de maag heeft dan ook een andere oorzaak dan cardiacarcinoom, met als belangrijkste risicofactor infectie met *Helicobacter pylori*. Daarnaast is een voedingspatroon met veel zout of gerookt eten een risicofactor voor non-cardiacarcinoom.¹⁰

In Nederland is slokdarmkanker in 2014 de 8e meest voorkomende vorm van kanker bij mannen.² Ook wereldwijd is slokdarmcarcinoom nu de 8e meest voorkomende vorm van kanker en de 6e meest dodelijke vorm van kanker voor beide geslachten, met in 2012 456.000 nieuwe patiënten en 400.000 sterfgevallen door deze ziekte (bron: GLOBOCAN project, <http://globocan.iarc.fr>). **K**Het grootste deel van hen (87%) heeft plaveiselcelcarcinoom.¹¹

De laatste jaren is de overleving van patiënten met slokdarmcarcinoom in Nederland verbeterd. Dit geldt voor zowel gemetastaseerde als niet-gemetastaseerde tumoren. Bij patiënten met niet-gemetastaseerde kanker is deze verbeterde overleving vooral te danken aan de toevoeging van neoadjuvante chemoradiotherapie aan de behandeling,¹² en aan de centralisatie van de zorg in Nederland. Sinds kort moet een ziekenhuis een minimum van 20 slokdarmoperaties per jaar verrichten om deze operaties te mogen blijven doen,⁶ wat mogelijk heeft bijgedragen aan een sneller en minder gecompliceerd postoperatief herstel, maar ook aan verbeterde korte- en langetermijnoverleving, onder andere door een daling van de postoperatieve mortaliteit.^{13,14}

Dit artikel heeft als doel om een overzicht te geven van wat nu bekend is over de oorzaken van de stijgende incidentie van het adenocarcinoom van de slokdarm.

Oorzaken voor stijgende incidentie

Reflux

Gastro-oesofageale refluxziekte is de belangrijkste bekende risicofactor voor het adenocarcinoom van de slokdarm.¹⁵ Chronische reflux leidt tot een ontsteking van de slokdarm (oesofagitis) en kan uiteindelijk leiden tot een Barrett-slokdarm, een premaligne cilindrische metaplasie van het onderste deel van de slokdarm door schade aan het slijmvlies. Patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte hebben een 2-28 maal hoger risico op een adenocarcinoom van de slokdarm.¹⁶ Het risico wordt verder verhoogd bij frequentere klachten, bij ernstigere klachten en bij langdurigere klachten.^{16,17}

Een meta-analyse uit 2010 toont aan dat patiënten die minstens 1 keer per week reflux hebben een bijna 5 maal hoger risico hebben op een adenocarcinoom, vergeleken met mensen zonder reflux. Dagelijkse klachten van reflux deed het risico zelfs toenemen naar meer dan een factor 7.¹⁸ In de westerse wereld blijkt echter 10% van de mensen zonder reflux toch refluxoesofagitis te hebben.¹⁷ Van de patiënten die gediagnosticeerd zijn met een adenocarcinoom ondervond 40% geen reflux in de 5 jaar voor de diagnose.¹⁵ Anderzijds is het ook mogelijk dat mensen met reflux geen schade aan de slokdarm hebben.

In Europa heeft 9-26% van de bevolking minstens wekelijks klachten van reflux, met een gemiddelde van 15%. Reflux kwam in de periode 2005-2009 meer dan 50% vaker voor dan in de periode vóór 1995.¹⁹ Deze gegevens suggereren dat reflux voor een groot deel de toenemende incidentie van het adenocarcinoom kan verklaren.¹⁷

Obesitas

Obesitas is een risicofactor voor vele vormen van kanker, waaronder colon-, lever-, galblaas-, pancreas- en ook slokdarmcarcinoom.²⁰ De relatie met het adenocarcinoom van de slokdarm lijkt sterker dan met de andere tumoren, met een 2-4 keer hoger risico bij mensen met een 'body mass index' (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), vergeleken met mensen met een niet-afwijkend BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$).^{17,20} Ook in een Nederland werd een 4 maal hoger risico gevonden voor mensen met een BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.²¹

Wat nog belangrijker blijkt te zijn dan de BMI alleen, is waar de vetophopingen zich bevinden. Een meta-analyse van 6 studies laat zien dat het risico op een adenocarcinoom van de slokdarm 2,5 maal verhoogd is bij mensen met abdominale adipositas vergeleken met mensen met een **L**slank postuur.²² Het hebben van abdominale adipositas is zelfs een sterkere risicofactor voor het adenocarcinoom dan de BMI alleen.^{20,22} Zo kan het dat ook mensen met een BMI < 25 kg/m², maar mét abdominale adipositas, toch een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een adenocarcinoom.

Een recente, prospectieve studie in 10 centra in Europa bepaalde bij meer dan 300.000 patiënten de relatie tussen obesitas en het risico op een adenocarcinoom. Er werd geen duidelijke relatie gevonden tussen de BMI en het risico op een adenocarcinoom, maar een grotere middelomtrek bleek een bijna 4 maal verhoogd risico te geven bij vergelijking van het laagste met het hoogste kwartiel.²³

Een van de mogelijke manieren waarop obesitas adenocarcinoom kan veroorzaken is dat meer gastro-oesofageale reflux ontstaat door de verhoogde intra-abdominale druk bij met name abdominale obesitas. Dit geeft risico op een Barrett-slokdarm en zodoende ook op het ontwikkelen van een adenocarcinoom van de slokdarm. De BMI lijkt echter ook een opzichzelfstaande risicofactor te zijn voor slokdarmcarcinoom, dat wil zeggen: zonder dat reflux hierbij betrokken is.^{20,24} Er bestaat een synergistische relatie tussen obesitas en reflux, wat inhoudt dat mensen met beide risicofactoren een nog groter risico hebben op het ontwikkelen van een adenocarcinoom.²⁰

Een andere hypothese is dat het metabole syndroom, dat bestaat uit een combinatie van abdominale obesitas, hypertensie, dyslipidemie en insulineresistentie, hiervoor verantwoordelijk kan zijn. De oorzaak hiervan is waarschijnlijk multifactorieel, waarbij het metabole syndroom onder andere zou bijdragen aan de chronische ontstekingsreactie die tevens optreedt bij gastro-oesofageale refluxziekte, en daardoor kan leiden tot het ontwikkelen van een adenocarcinoom.¹⁶

Het lijkt daarom logisch dat obesitas te maken heeft met de toenemende incidentie, maar het onderliggende mechanisme hiervoor is niet helemaal duidelijk. Ook begon de obesitasepidemie pas na het begin van de toename in de incidentie van het adenocarcinoom.¹⁷

Infectie met *Helicobacter pylori*

H. pylori is een bacterie die bij ongeveer 50% van de mensen in de maag wordt aangetroffen. *H. pylori* is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van ulcera van de maag en het duodenum, en ook voor maagkanker.²⁵ Om het risico op maagkanker te verkleinen wordt vaak eradicatietherapie aangeraden, in de vorm van maagzuurremmers en antibiotica. De aanwezigheid van *H. pylori* in de maag is echter gerelateerd aan een aanzienlijke daling van het risico op een adenocarcinoom van de slokdarm.

Uit een recente meta-analyse blijkt dat mensen met een vastgestelde *H. pylori*-infectie > 40% minder risico hebben op het ontwikkelen van een adenocarcinoom van de slokdarm, vergeleken met een controlegroep.²⁶ Deze bescherming door *H. pylori* kan mogelijk verklaard worden door een aan *H. pylori* gerelateerde atrofie van de maag, die ervoor zorgt dat de zuurproductie en -graad in de maag verminderen, waardoor er ook minder zure reflux ontstaat. De incidentie van *H. pylori*-infectie neemt de laatste jaren af in

westerse landen, met name door de verbeterde hygiëne en wijdverbreid antibioticagebruik. Dit kan dus ook bijdragen aan de toegenomen incidentie van het adenocarcinoom van de slokdarm.¹⁷

Andere factoren

Ook verschillende andere factoren kunnen invloed hebben op het ontstaan van het adenocarcinoom van de slokdarm. Vaak is er sprake van een combinatie van **M**genetische aanleg en omgevingsfactoren. Mogelijk is bij 13% van de patiënten met een adenocarcinoom een genetische oorzaak aan te wijzen.¹⁷ Het is echter onwaarschijnlijk dat genetische factoren verantwoordelijk zijn voor de toename in de incidentie.

Roken is een risicofactor voor zowel het plaveiselcelcarcinoom als het adenocarcinoom van de slokdarm, met een sterkere relatie voor plaveiselcelcarcinoom. Rokers en ex-rokers hebben een 2 maal verhoogd risico op het ontwikkelen van een adenocarcinoom. Het risico op kanker neemt toe bij een langere duur van het roken en een groter aantal sigaretten per dag.²⁷ **N**Het is echter onwaarschijnlijk dat roken bijdraagt aan de toenemende incidentie van het adenocarcinoom, omdat de prevalentie van roken de laatste decennia juist afgenomen is en roken het risico op een adenocarcinoom slechts licht verhoogt.

Alcoholgebruik is alleen een risicofactor voor het plaveiselcelcarcinoom en niet voor het adenocarcinoom.²⁸

Een dieet met veel groenten en fruit verlaagt het risico op een adenocarcinoom.²⁸ Groenten en fruit bevatten fytochemicaliën, die het risico op kanker kunnen verminderen. Enkele van deze fytochemicaliën kunnen zich in het lichaam gedragen als oestrogenen en bieden op deze manier mogelijk bescherming voor het krijgen van een adenocarcinoom. In een recente studie werd gevonden dat inname van voedingsmiddelen met een hoge concentratie van deze fytochemicaliën mogelijk het risico op een adenocarcinoom vermindert.²⁹

Mannelijk geslacht

Het adenocarcinoom van de slokdarm komt tot 9 keer zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen.³⁰ Het is nog onduidelijk waardoor het risico voor mannen verhoogd is: de prevalentie van de 2 belangrijkste risicofactoren voor het adenocarcinoom, obesitas en gastro-oesofageale refluxziekte, is gelijk voor mannen en vrouwen, en er zijn ook geen belangrijke verschillen in de prevalentie van *H. pylori*-infectie.^{17,30} Deze factoren lijken dus niet verantwoordelijk te zijn voor het verschil tussen de beide geslachten. Het is echter wel zo dat mannen vaker abdominale adipositas hebben, wat op zichzelf een sterkere relatie heeft met het ontstaan van het adenocarcinoom dan de BMI alleen,³¹ zoals hierboven beschreven. Ook hebben mannen vaker een ernstigere vorm van reflux dan vrouwen, namelijk een erosieve vorm. Bij deze erosieve vorm is er schade aan het slijmvlies van de slokdarm. Erosieve oesofagitis is een sterkere risicofactor voor het adenocarcinoom dan niet-erosieve oesofagitis.^{17,31}

OEen andere mogelijke verklaring voor het sekseverschil is dat hormonale factoren een rol spelen. Bij vrouwen treedt slokdarmkanker gemiddeld zo'n 15-25 jaar later op dan bij mannen.^{17,32} De piekincidentie

ligt voor mannen op 70-74-jarige leeftijd en voor vrouwen op een leeftijd > 85 jaar (bron: Cancer Research UK, www.cancerresearchuk.org). Recent onderzoek laat zien dat vrouwen in de leeftijd van 50-64 jaar een lager risico hebben op het krijgen van slokdarmcarcinoom en zelfs beschermd zijn.³² De man-vrouwratio is ook hoger wanneer vrouwen zich in de vruchtbare levensfase bevinden.³⁰ Deze gegevens ondersteunen de hypothese dat vrouwelijke geslachtshormonen zoals oestrogenen van invloed kunnen zijn op het ontwikkelen van deze vorm van kanker. Een recente meta-analyse toonde een 25% verlaagd risico op een adenocarcinoom bij vrouwen die hormoontherapie hadden gebruikt. Ook was er een 24% lager risico op het ontwikkelen van een adenocarcinoom bij vrouwen die orale anticonceptiva hadden gebruikt; **P**dit verschil was echter niet significant.³⁰

Conclusie

De incidentie van het adenocarcinoom van de slokdarm neemt de laatste decennia snel toe. De sterk gestegen prevalentie van reflux in de laatste jaren lijkt voor een groot deel bij te dragen aan deze toenemende incidentie. Daarnaast kan de toegenomen prevalentie van obesitas een verklaring zijn. Ten slotte kan ook het minder voorkomen van *H. pylori* in de maag bijdragen aan dit patroon. Meer onderzoek naar de relaties tussen obesitas, reflux en afwezigheid van *H. pylori* is nodig om een duidelijker beeld te krijgen van de oorzaken voor deze snel toenemende incidentie en van de mogelijkheden om dit proces te stoppen.

Het is nog onduidelijk waarom het adenocarcinoom zo veel meer voorkomt bij mannen. Een oorzaak hiervoor kan zijn dat zij vaker ernstige gastro-oesofageale reflux hebben. Afgaande op de latere leeftijd van de diagnose bij vrouwen kunnen vrouwelijke geslachtshormonen hierbij een rol spelen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 28 mei 2015

Leerpunten

- Het adenocarcinoom van de slokdarm is in de westerse wereld een veelvoorkomende tumor, vooral bij blanke mannen.
- Belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van een adenocarcinoom van de slokdarm zijn gastro-oesofageale refluxziekte, obesitas en de afwezigheid van *Helicobacter pylori*.
- In Nederland is de incidentie van het adenocarcinoom bij mannen sinds 1989 verdrievoudigd.
- Vrouwen ontwikkelen het adenocarcinoom van de slokdarm gemiddeld na de leeftijd van 85 jaar; dat is 20 jaar later dan mannen. Dit ondersteunt de hypothese dat vrouwelijke geslachtshormonen bescherming bieden.

Literatuur

- 1 Lagergren J, Lagergren P. Oesophageal cancer. BMJ. 2010;341:c6280. [doi:10.1136/bmj.c6280](https://doi.org/10.1136/bmj.c6280) [Medline](#)
- 2 Integraal Kankercentrum Nederland. www.cijfersoverkanker.nl, geraadpleegd op 4 februari 2015.
- 3 Edgren G, Adami HO, Weiderpass E, Nyrén O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. Gut. 2013;62:1406-14. [doi:10.1136/gutjnl-2012-302412](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302412) [Medline](#)
- 4 Lepage C, Drouillard A, Jouve JL, Faivre J. Epidemiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma. Dig Liver Dis. 2013;45:625-9. [doi:10.1016/j.dld.2012.12.020](https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.12.020) [Medline](#)
- 5 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49:1374-403. [doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027) [Medline](#)
- 6 Dikken JL, Lemmens VE, Wouters MW, et al. Increased incidence and survival for oesophageal cancer but not for gastric cardia cancer in the Netherlands. Eur J Cancer. 2012;48:1624-32. [doi:10.1016/j.ejca.2012.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.009) [Medline](#)
- 7 Van Blankenstein M, Looman CWN, Siersema PD, Kuipers EJ, Coebergh JW. Trends in the incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia in the Netherlands 1989-2003. Br J Cancer. 2007;96:1767-71. [doi:10.1038/sj.bjc.6603798](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603798) [Medline](#)
- 8 Wijnhoven BPL, Siersema PD, Hop WCJ, Van Dekken H, Tilanus HW; Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Br J Surg. 1999;86:529-35. [doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01082.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01082.x) [Medline](#)
- 9 Koppert LB, Janssen-Heijnen MLG, Louwman MWJ, et al. Comparison of comorbidity prevalence in oesophageal and gastric carcinoma patients: a population-based study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:681-8. [doi:10.1097/01.meg.0000108331.52416.fl](https://doi.org/10.1097/01.meg.0000108331.52416.fl) [Medline](#)
- 10 Holster IL, Aarts MJ, Tjwa ET, Lemmens VE, Kuipers EJ. Trend breaks in incidence of non-cardia gastric cancer in the Netherlands. Cancer Epidemiol. 2014;38:9-15. [doi:10.1016/j.canep.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.11.001) [Medline](#)
- 11 Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut. 2015;64:381-7. [doi:10.1136/gutjnl-2014-308124](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308124) [Medline](#)
- 12 Talsma AK, Damhuis RA, Steyerberg EW, Rosman C, van Lanschot JJ, Wijnhoven BP. Determinants of improved survival after oesophagectomy for cancer. Br J Surg. 2015;102:668-75. [doi:10.1002/bjs.9792](https://doi.org/10.1002/bjs.9792) [Medline](#)
- 13 Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. Gut. 2014;63:1393-400. [doi:10.1136/gutjnl-2013-306074](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306074) [Medline](#)
- 14 Wouters MW, Gooiker GA, Van Sandick JW, Tollenaar RA. The volume-outcome relation in the surgical treatment of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer. 2012;118:1754-63. [doi:10.1002/cncr.26383](https://doi.org/10.1002/cncr.26383) [Medline](#)

- 15 Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340:825-31.
[doi:10.1056/NEJM199903183401101](https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401101) [Medline](#)
- 16 Carr JS, Zafar SF, Saba N, Khuri FR, El-Rayes BF. Risk factors for rising incidence of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2013;44:143-51. [doi:10.1007/s12029-013-9480-z](https://doi.org/10.1007/s12029-013-9480-z) [Medline](#)
- 17 Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:232-48. [doi:10.3322/caac.21185](https://doi.org/10.3322/caac.21185) [Medline](#)
- 18 Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1222-7.
[doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04471.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04471.x) [Medline](#)
- 19 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871-80. [doi:10.1136/gutjnl-2012-304269](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269) [Medline](#)
- 20 Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:340-7. [doi:10.1038/nrgastro.2011.73](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.73) [Medline](#)
- 21 Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut*. 2007;56:1503-11. [doi:10.1136/gut.2006.116665](https://doi.org/10.1136/gut.2006.116665) [Medline](#)
- 22 Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1399-412.e7. [Medline](#)
- 23 Steffen A, Huerta JM, Weiderpass E, et al. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2015;137:646-57. [Medline](#)
- 24 Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol*. 2012;41:1706-18. [doi:10.1093/ije/dys176](https://doi.org/10.1093/ije/dys176) [Medline](#)
- 25 Björkholm B, Falk P, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori: resurrection of the cancer link. *J Intern Med*. 2003;253:102-19. [doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01119.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01119.x) [Medline](#)
- 26 Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6098-107. [doi:10.3748/wjg.v19.i36.6098](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.6098) [Medline](#)
- 27 Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1277-84.
[doi:10.1093/jnci/89.17.1277](https://doi.org/10.1093/jnci/89.17.1277) [Medline](#)
- 28 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381:400-12.
[doi:10.1016/S0140-6736\(12\)60643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6) [Medline](#)

- 29 Lin Y, Yngve A, Lagergren J, Lu Y. A dietary pattern rich in lignans, quercetin and resveratrol decreases the risk of oesophageal cancer. *Br J Nutr.* 2014;112:2002-9. [doi:10.1017/S0007114514003055](https://doi.org/10.1017/S0007114514003055) [Medline](#)
- 30 Lagergren K, Lagergren J, Brusselaers N. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2014;135:2183-90. [doi:10.1002/ijc.28869](https://doi.org/10.1002/ijc.28869) [Medline](#)
- 31 Rutegård M, Lagergren P, Nordenstedt H, Lagergren J. Oesophageal adenocarcinoma: the new epidemic in men? *Maturitas.* 2011;69:244-8. [doi:10.1016/j.maturitas.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.003) [Medline](#)
- 32 Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, Rudin CM, Brock MV. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973-2008). *Dis Esophagus.* 2014;27:757-63. [doi:10.1111/dote.12147](https://doi.org/10.1111/dote.12147) [Medline](#)

Een enkele toelichting bij de bewerking

- Het *NTvG* volgt de officiële spelling van het Nederlands (redactionele kanttekening in nr. 31 van 2006:1736-40). Voor medische termen hanteren we ook de vaktaalspelling van *Pinkhof Geneeskundig woordenboek*.
- Het abstract werd door een medisch vertaalbureau nagezien; kunt u het nog even controleren?
- De tekst van uw artikel bevat hier en daar al aanwijzingen voor de drukker, zoals code tussen vierkante haken voor figuur.
- De aanwijzingen bij de figuur gelden voor de drukker; daar hoeft u niets mee te doen.

Wij hebben na het lezen nog een aantal vragen (in de tekst met A, B, C, ..., aangegeven) - mogelijk gelden deze ook voor andere lezers:

A Om de titel mooi op de regel te laten passen (maximaal 53 tekens inclusief spaties), zonder aan duidelijkheid in te boeten, stellen wij een wijziging voor: ‘Waarom adenocarcinoom van de slokdarm vaker voorkomt’; gaat u daarmee akkoord? Ja

B Kloppen alle namen, voorletters, titels, afdelingen en disciplines? Nee, ik (Eva Doorakkers) ben basisarts werkzaam binnen de klinische epidemiologie, mijn collega Nele Brusselselaers is Associate professor in de klinisch epidemiologie.

C Bij de naam van uw collega stond ‘MD PhD MSc’ en we vervingen dit door het Nederlandse ‘dr.’; akkoord? Ja (tevens Associate Prof of Prof als jullie associate niet gebruiken)

D Wij vermijden emotioneel geladen woorden, daarom veranderden wij ‘dramatische toename’ in ‘sterke toename’ en lieten wij ‘verontrustend’ weg; akkoord? Ja

E Wij vervingen hier ‘Groot-Brittannië’ door ‘het Verenigd Koninkrijk’, in lijn met de vorige alinea; correct? Ja

F Voor de uniformiteit verwijzen wij in het figuuronderschrift naar referentie 2, in plaats van ‘Bron: Nederlandse Kankerregistratie, beheerd door IKNL, februari 2015’; akkoord? Ja

G Deze lange zin splitsten wij in 2 zinnen; is de betekenis nog juist? Ja

H Wij schreven ‘tijdens de periode van 1989 tot 2008’ als ‘in de periode 1989-2007’, waarbij het streepje volgens onze huisstijl staat voor ‘tot en met’; is dit correct of bedoelde u ‘1989-2008’? Ik bedoelde hier 1989-2008.

I Wij herschreven deze en de volgende zin enigszins; akkoord? Ja, mits comorbiditeit wordt aangepast naar comorbiditeiten.

J Wij voegden hier twee zinnen samen; akkoord? Ja

K Wij herschreven deze zin enigszins; klopt deze nog? Ja

L Wij vermijden de term ‘normaal’, daarom schreven wij hier ‘slank’; is dit correct of bedoelde u ‘mensen met een hoge BMI maar een evenwichtig postuur’? Dit is correct.

M Omdat ‘genetische en omgevingsfactoren’ taalkundig niet juist is, schreven wij dit als ‘genetische aanleg en omgevingsfactoren’, en vervingen wij ‘huidige en ex-rokers’ door ‘rokers en ex-rokers’ verderop in de tekst; akkoord? Ja

N Wij haalden deze zin naar voren, zodat alle tekst over roken nu achter elkaar staat; akkoord? Ja

O Wij herschreven deze zin enigszins; akkoord? Ja

P Was alleen het verschil voor vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten niet significant, of ook het verschil voor vrouwen die hormoontherapie gebruikt hadden? Alleen het verschil voor vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten was niet significant.